

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang ditandai dengan obstruksi saluran napas yang tidak sepenuhnya reversibel dan bersifat progresif. Kata “progresif” berarti semakin memburuknya kondisi seiring berjalannya waktu ^{1,2}. Prevalensi PPOK meningkat dengan pertambahan usia dan status riwayat merokok. Penelitian internasional *The Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) tahun 2006 melaporkan prevalensi penderita PPOK rata-rata berusia diatas 40 tahun ^{2,3}. Hasil survey penyakit tidak menular oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2004 menunjukkan bahwa PPOK menyumbang peringkat pertama dengan angka kesakitan sekitar 35% ⁴.

Patogenesis PPOK meliputi inflamasi, ketidakseimbangan oksidan-antioksidan, proteinase-antiproteinase, dan apoptosis ^{1,2,4}. Keempat mekanisme patogenesis PPOK saling berinteraksi menyebabkan perubahan struktur jaringan, gangguan fungsi organ dan berlanjut menjadi progresif. Gambaran patologi PPOK terjadi di saluran napas besar, kecil, parenkim, dan pembuluh darah paru ^{1,2,4}. Perubahan struktur dan fungsi saluran napas dan paru berdampak pada timbulnya gejala respiratorik, obstruksi saluran napas yang bersifat partial reversibel, dan menimbulkan efek sistemik ^{1,4,5}.

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi adalah kondisi akut yang ditandai perburukan gejala sesak napas, batuk, dan produksi dahak diluar variasi normal sehingga membutuhkan pengobatan lebih intensif. Faktor penyebab PPOK eksaserbasi antara lain infeksi saluran napas, pajanan polusi udara, kurangnya kepatuhan penggunaan obat-obatan, dan komorbid ^{1,6,7}. Pada kondisi eksaserbasi respons inflamasi di saluran napas meningkat (*amplifying*). Peningkatan respons inflamasi ditandai oleh peningkatan sel epitel, makrofag alveolar, netrofil, dan limfosit T terutama CD8⁺ di saluran napas dan paru ^{1,7}.

Sel inflamasi teraktivasi akan melepaskan ROS/RNS dan menstimulasi aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa beta* (NFκβ). Aktivasi faktor transkripsi NFκβ menginduksi sejumlah pengaturan ekspresi gen inflamasi antara lain sitokin IL8, kemokin CXCL8 ^{8,9}. Kondisi eksaserbasi juga dapat meningkatkan inflamasi sistemik yang disebabkan oleh *spillover* mediator inflamasi paru ke dalam sirkulasi ^{10,11}. Peningkatan frekuensi eksaserbasi mengakibatkan perburukkan gejala klinis dan peningkatan risiko rawat inap

sehingga menurunkan status kesehatan, kualitas hidup, dan fungsi paru penderita PPOK^{1,12,13}.

Interleukin (IL)-8, kemokin CXC adalah kemoatraktan poten netrofil yang memiliki peranan penting dalam amplifikasi respons inflamasi pada PPOK eksaserbasi. Kondisi eksaserbasi menyebabkan kadar IL-8 meningkat di dalam sputum dan plasma. Peningkatan kadar IL-8 dalam sputum menyebabkan jumlah netrofil meningkat di sputum. Interleukin (IL)-8 disintesis oleh beberapa sel yaitu epitel, netrofil, makrofag sebagai respons terhadap stimulus (asap rokok, TNF α , lipopolisakarida, produk bakteri, dan virus)^{14,15}. Peningkatan kadar IL-8 dalam sputum dan plasma dikaitkan dengan perburukkan gejala klinis, peningkatan rawat inap rumah sakit, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup, serta peningkatan mortalitas¹⁶.

Matrix metalloproteinases (MMPs) merupakan enzim proteolitik yang mampu mendegradasi komponen matrik ekstraselular baik dalam proses fisiologi maupun patofisiologi jaringan¹⁷. *Matrix metalloproteinases* (MMPs) mempunyai peranan penting dalam patogenesis emfisema paru PPOK karena mampu mendegradasi serat elastin, kolagen tipe IV, dan matriks protein lainnya. Emfisema paru PPOK menyebabkan elastisitas rekoil paru menurun dan udara terperangkap dalam jaringan paru sehingga berdampak pada hiperinflasi dan hambatan aliran udara yang bersifat partial reversibel^{17,18}.

Metode standar untuk menilai derajat keparahan gejala klinis PPOK eksaserbasi akut dengan menggunakan kuesioner *COPD assessment test* (CAT) yaitu suatu kuesioner yang tervalidasi, sederhana, dan dapat digunakan untuk memonitor keparahan gejala klinis PPOK eksaserbasi. Perburukkan gejala klinis PPOK eksaserbasi akut ditandai dengan peningkatan skor CAT, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup, serta peningkatan mortalitas^{1,19}.

Rekomendasi terapi PPOK yaitu bronkodilator dan kortikosteroid^{1,4,20}. Perokok dan penderita PPOK cenderung resistensi terhadap steroid. Penurunan sensitifitas steroid disebabkan oleh penurunan kadar atau aktivitas histon deasetilasi (HDAC) kelas 2 dan 3 (sirtuin1) pada paru perokok dan penderita PPOK²¹. Kortikosteroid melalui reseptor glukokortikosteroid (RG) bertranslokasi dari sitoplasma ke dalam inti sel dan dengan bantuan enzim HDAC menyebabkan suatu mekanisme “*silencing*” transkripsi gen proinflamasi. Penurunan kadar enzim HDAC kelas 2 mengakibatkan efikasi kortikosteroid menurun^{21,22}. Terapi tambahan antiinflamasi alternatif diperlukan untuk meningkatkan efikasi kortikosteroid sehingga mempercepat pemulihan eksaserbasi²³.

Fitoterapi merupakan salah satu pendekatan alternatif pelengkap yang menggunakan produk tumbuhan alami sebagai obat mengatasi berbagai masalah kesehatan. Sebagian

tumbuhan diketahui mempunyai sifat antioksidan dan antiinflamasi karena mengandung senyawa bioaktif²⁴. Resveratrol (RES, 3,5,4'-*trihydroxystilbene*) merupakan salah satu senyawa golongan polifenol yang banyak ditemukan di kulit anggur, akar tanaman kering *knotweed Jepang*, dan *red wine*. Sejumlah studi penelitian menunjukkan bahwa resveratrol memiliki manfaat besar antara lain antiinflamasi dan antioksidan. Pemberian resveratrol pada PPOK berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan meningkatkan sensitivitas terhadap steroid²⁵.

Resveratrol sebagai antioksidan berperan mengikat (*scavenger*) radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen ke molekul radikal bebas yang bersifat reaktif sehingga menjadi lebih stabil. Resveratrol juga dapat menghambat peroksidasi lemak dan meningkatkan fungsi antioksidan enzimatis endogen *superoxide dismutase* (SOD), MnSOD, glutathione (GSH), dan katalase (CAT) melalui aktivasi sirtuin1 dan *nuclear factor E2 related factor2* (Nrf2)²⁶⁻²⁸. Resveratrol sebagai antiinflamasi dapat menurunkan respons inflamasi di saluran napas dan paru dengan menghambat faktor transkripsi utama NFκβ melalui hambatan pembentukan *inhibitor κβ kinase* (IkK)²⁸.

Suatu studi penelitian dari 1300 penderita PPOK yang diikutsertakan di negara Finlandia menunjukkan bahwa konsumsi senyawa polifenol dapat menurunkan gejala klinis seperti batuk, produksi sputum, sesak napas, menurunkan eksaserbasi, dan memperbaiki fungsi paru berdasarkan hasil VEP1²⁹. Resveratrol dapat menghambat pelepasan sitokin/kemokin antara lain IL-8 pada perokok dan penderita PPOK melalui hambatan faktor transkripsi NFκB³⁰.

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini dilakukan untuk menganalisis sejauh mana pengaruh pemberian resveratrol sebagai terapi penunjang untuk mempercepat pengendalian gejala eksaserbasi PPOK. Pengaruh pemberian resveratrol diketahui dengan menganalisis kadar IL-8 dan MMP-9 plasma sebagai penanda inflamasi, dan skor CAT untuk menilai perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi akut, selanjutnya hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah sebagai dasar pemanfaatan resveratrol pada penderita PPOK.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Adakah pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut ?

2. Adakah pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar MMP-9 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut ?
3. Adakah pengaruh pemberian resveratrol terhadap skor CAT penderita PPOK eksaserbasi akut ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Untuk menganalisis pengaruh resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma, MMP-9 plasma, dan skor CAT penderita PPOK eksaserbasi akut.

2. Tujuan khusus

- a. Untuk menganalisis pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut.
- b. Untuk menganalisis pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar MMP-9 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut.
- c. Untuk menganalisis pengaruh pemberian resveratrol terhadap skor CAT penderita PPOK eksaserbasi akut.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat keilmuan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan bukti empirik tentang adanya pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma, MMP-9 plasma, dan skor CAT penderita PPOK eksaserbasi akut.

2. Manfaat praktis

- a. Bukti ilmiah yang diperoleh dari hasil penelitian dapat menjadi dasar pertimbangan pemberian resveratrol sebagai antiinflamasi yang dapat ditambahkan pada terapi standar PPOK eksaserbasi akut.

Penambahan terapi resveratrol pada penderita PPOK eksaserbasi akut dapat mempercepat perbaikan klinis dan meningkatkan kualitas hidup